Nicht f. d. Austausch

I. MEDIZINISCHE KLINIK DER CHARITÉ, BERLIN

Über die Wirkungen des Hypophysenhinterlappenhormons am gesunden Menschen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Vorgelegt von

Valentin Hottmann

Berlin

11. 2. 37.

DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STURTZ A. G. · WÜRZBURG

808

I. MEDIZINISCHE KLINIK DER CHARITÉ, BERLIN

Über die Wirkungen des Hypophysenhinterlappenhormons am gesunden Menschen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Vorgelegt von

Valentin Hottmann

Berlin

DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STÜRTZ A. G. · WÜRZBURG

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. SIEBECK

Referent: Dozent Dr. MARX

Korreferent: Prof. Dr. SIEBECK

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

(Aus der I. Med. Universitätsklinik der Charité Berlin [Direktor: Prof. Dr. *Siebeck*].)

Über die Wirkungen des Hypophysenhinterlappenhormons am gesunden Menschen.

Von

Valentin Kurt Hottmann.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Mai 1936.)

Die Durchsicht der Literatur über die Wirkungen der Hinterlappenhormone (HLH.) ergibt, daß die überwiegende Mehrzahl der Untersuchungen an Tieren angestellt wurde. Nur vereinzelt lassen sich Bestimmungen auch am Menschen nachweisen. In diesen Fällen handelt es sich jedoch meistens um Kranke, denen das HLH. aus einer bestimmten Indikation, sei es zur Hemmung der Diurese, zur Anregung der Darmperistaltik oder zur Erhöhung des abgesunkenen Blutdruckes gegeben wurde. Untersuchungen, die die verschiedenen Wirkungen des Hormons im Zusammenhang am gesunden Menschen berücksichtigen, haben wir nicht finden können.

Als Hypophysenhinterlappenpräparat verwandten wir das „*Tonephin*" der I. G. Farben, das nach unseren heutigen Kenntnissen dem amerikanischen Pitressin gleichzuachten ist. Es enthält die pressorischen und antidiuretischen Komponenten in hohen Konzentrationen. Wir gaben 5—15 Voegtlineinheiten (V.E.) subcutan und untersuchten die Wirkung an den verschiedenen Organsystemen $1^1/^2$ Stunden lang. Nach dieser Zeit ist in der Mehrzahl die Reaktion sicherlich abgeklungen. Die Versuche wurden an 9 gesunden jungen Männern vorgenommen im Alter von 25—28 Jahren. Die Versuche mit fortlaufenden Blut- und Magensaftentnahmen wurden im Selbstversuch und an Kollegen vorgenommen.

Der Ablauf der einzelnen Reaktionen nebeneinander ist auf Abb. 1 dargestellt.

Als charakteristische *Allgemeinreaktion* fand sich in allen Versuchen 5—10 Min. nach der Injektion die tiefe Blässe der Haut, die besonders im Gesicht deutlich war und häufig einen etwas grünlichen Schimmer der Haut erkennen ließ. Um diesen Zeitpunkt äußerten die Versuchspersonen zumeist auch leichte Allgemeinbeschwerden wie Schwindelgefühl. Am meisten störten die Oberbauchschmerzen von ziehendem Charakter wie bei Anregung der Peristaltik, die meist auch 10 Min. nach der Injektion einsetzten und 20—30 Min. anhielten. Auffällig war, daß diese Erscheinung von der Mehrzahl der Versuchspersonen in zwei Wellen empfunden wurde. Nach der anfänglich sehr lebhaften Steigerung, die etwa 10—15 Min. anhielt, kam es meist zu einem vorübergehendem Abflauen und dann zu einer erneuten, in der Intensität geringer empfundenen Schmerzempfindung im Oberbauch. Zur Stuhlentleerung kam es in keinem Falle; es wurde auch kein Stuhldrang verspürt. Diese

allgemeinen Reaktionen ließen in ihrer Stärke keine deutliche Abhängigkeit von der Dosis erkennen. Insbesondere war der Oberbauchschmerz bei derselben Versuchsperson nach 5 V.E. ebenso heftig wie nach 15 V.E.

Entgegen der Erwartung ergab die fortlaufende Registrierung des *Blutdruckes* in Abständen von 3 Min. keine Änderung der Werte. Geringe Ausschläge um 5—10 mm können natürlich nicht verwertet werden, zumal die Leibschmerzen mitbeteiligt sein können. In der großen Mehrzahl der Versuche bleiben die Werte des systolischen und des diastolischen Druckes völlig unbeeinflußt. Es handelt sich demnach, wie wir aus dem Tierversuch wissen, vorwiegend um Kontraktionen der Capillaren, die die Hautblässe bedingen, während die Arteriolen nicht beeinflußt werden.

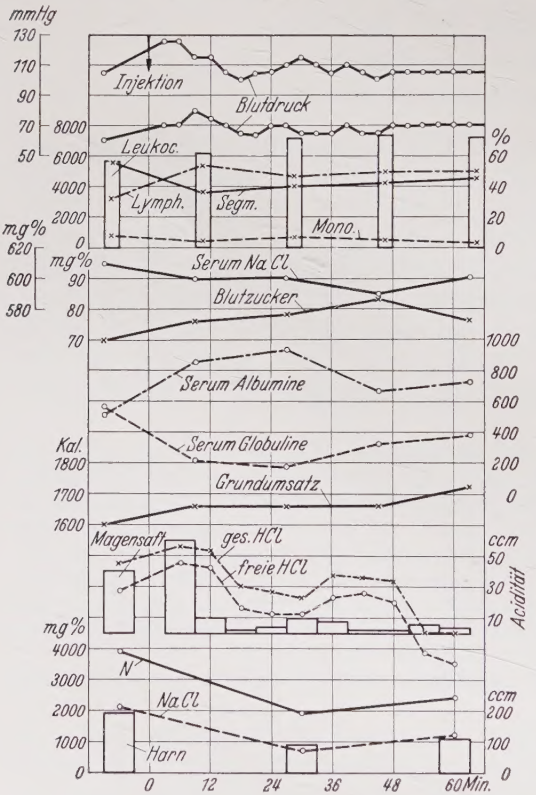


Abb. 1.

Das Elektrokardiogramm, das ebenfalls laufend in Abständen von 3 Min. angefertigt wurde, ließ keine Veränderung des Stromablaufes, insbesondere keine Zeichen einer vasculären Reaktion (T-Zacke) am Herzen erkennen.

Auffällig war die Veränderung des *Pulses,* der 15—20 Min. nach der Injektion deutlich kleiner wurde. Dieser Befund deckt sich mit dem von *Schretzenmayr,* welcher bei Katzen eine deutliche Volumzunahme der Arterien des Splanchnicusgebietes bei gleichzeitiger Verengerung der Art. femoralis nach Tonephininjektionen beobachtet hat (vgl. Literaturangabe). Die Pulszahl blieb völlig unverändert.

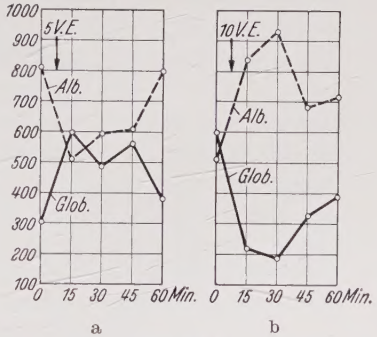
Die Untersuchungen des *Blutes,* das in Abständen von 15 Min. aus der Cubitalvene entnommen wurde, ergab nur geringe Ausschläge der einzelnen Werte.

Die *Serumchloridwerte* ließen regelmäßig eine geringe Verminderung um 1—6% des Wertes erkennen. Ein Zusammenhang mit der Salzsäure-

konzentration des Magens, von der unten die Rede ist, bestand dabei nicht. Ebensowenig sahen wir Beziehungen zum Harnkochsalz.

Der *Blutzucker* zeigte regelmäßig einen Anstieg um 15—20% des Ausgangswertes. Nach 90 Min. war er meist wieder zur Norm zurückgekehrt. Diese Wirkung des HLH. ist bereits wiederholt beschrieben worden (vgl. Literaturangabe).

Der *Gesamtstickstoff* des Plasma zeigt in der Mehrzahl der Fälle eine geringe Verminderung um etwa 10%, und zwar fand sich bei hohem Ausgangswert (1200 mg-% und mehr) meist eine deutliche Senkung, während bei niederen Ausgangswerten wiederholt ein Anstieg beobachtet werden konnte. Diese Abhängigkeit der Reaktion vom Ausgangswert ließ sich besonders deutlich an dem Verhalten der Albumin-Globulinfraktion erkennen. Abb. 2 gibt die fortlaufende Bestimmung der Albumin-Globulinwerte bei derselben Versuchsperson in Abständen von 8 Tagen wieder. Dem ersten Versuch (Abb. 2a) war einige Tage zuvor ein Infekt vorausgegangen. Man erkennt, wie in diesem Fall die hohen Albuminwerte absinken und die niederen Globulinwerte ansteigen. Im zweiten Versuch (Abb. 2b) ist das Verhalten genau umgekehrt. Die Deutung dieses Befundes ist schwierig. Wir müssen als wahrscheinlich annehmen, daß das Tonephin durch seinen capillären Angriffspunkt auch den Wasser- und Eiweißaustausch, der sich im Capillargebiet abspielt, beeinflussen kann und den Austausch zwischen Blut und Gewebe reguliert.



a b

Abb. 2a und b.

Die *Senkungsgeschwindigkeit* der roten Blutkörperchen (nach *Westergreen*) wurde in keinem Falle verändert gefunden, auch dann nicht, wenn das Albumin-Globulinverhältnis deutliche Veränderungen erkennen ließ.

Der *Reststickstoff* des Blutes blieb stets völlig unverändert, was besonders im Hinblick auf die Schwankungen der Stickstoffkonzentration des Harnes von Bedeutung ist. — Ebenso war die *osmotische Resistenz* der Erythrocyten unverändert. — Auch die *Reticulocytenzahl* blieb stets konstant. Die *Erythrocytenzahl* und der *Hämoglobingehalt* schwankten nur innerhalb der Fehlergrenzen der Methode.

Während sich also am roten Blut kein Angriff des Mittels nachweisen ließ, fanden sich deutliche Ausschläge im weißen Blutbild.

Die *Leukocyten* ließen wiederholt einen Anstieg erkennen, so von 7000 auf 8900, um etwa 1—$1^1/_2$ Stunden nach der Injektion unter den Ausgangswert zu sinken. Das Differentialblutbild ergab regelmäßig eine Verschiebung, und zwar kam es stets 10—30 Min. nach der Injektion zu einer relativen Vermehrung der Lymphocyten, so von 33 auf 50%

oder von 34 auf 49%. Eine absolute Vermehrung konnten wir jedoch nur in 3 Fällen nachweisen. Die eosinophilen Zellen ließen in unseren Versuchen niemals eine Veränderung erkennen. Die Monocyten zeigten überall regelmäßig eine Verringerung der Zahl. Bei dieser Wirkung ist das HLH. dem Adrenalin ähnlich und wie dort können wir hier vielleicht eine Kontraktion der Milz als Ursache der Veränderung annehmen. Dieser Befund deckt sich mit dem von *J. Hofbauer,* welcher nach Pituitrininjektionen eine relative Lymphocytose beobachtet hat (vgl. Literaturangabe).

Die Bestimmung des *Sauerstoffverbrauches* mit Hilfe des *Krogh*schen Respirationsapparates ergab in allen Versuchen einen beträchtlichen Anstieg der Werte um 4—17% des Ausgangswertes. Die Steigerung war stets 15 Min. nach der Injektion deutlich ausgeprägt. Nach 30 bis 45 Min. sanken die Werte meist wieder zum Ruheausgangspunkt zurück. In einem Falle wurde dieser dabei leicht, um 5%, unterschritten. Zur Erklärung dieser Wirkung scheint es uns nicht möglich zu sein, ohne weiteres eine direkte Beeinflussung der atmenden Gewebe durch das Hormon anzunehmen, wie das in der Literatur wiederholt geschehen ist. Ebenso scheint es uns nicht angängig zu sein, einen Einfluß auf die Arbeit nur eines Organs, wie etwa der Niere, heranzuziehen. Wenn wir uns auch bemüht haben, die Grundumsatzbedingungen streng einzuhalten und wenn auch die Versuchspersonen eine gute Atemtechnik aufwiesen, so scheint es uns dennoch am nächsten zu liegen, die Unruhe, die durch die heftigen Leibschmerzen verursacht wurde und die dadurch verursachte Muskeltätigkeit als Hauptfaktor anzunehmen. Danach käme noch die Wirkung auf den Kreislauf in Betracht, wobei freilich bei der starken Blutleere der Haut und der dadurch bedingten Wärmeabgabe eine besonders gesteigerte Durchblutung der inneren Organe angenommen werden müßte. Jedenfalls ist es uns wahrscheinlicher, daß es sich bei der Steigerung des Grundumsatzes weniger um eine spezifische Wirkung des Hormons als vielmehr um einen Ausdruck der Störung des Allgemeinzustandes handelt.

Eine gesetzmäßige Wirkung zeigte das HLH. auf die *Sekretion des Magens.* Wir führten eine dünne Verweilsonde (ohne Olive) ein und überzeugten uns in Kontrollversuchen, daß der Sondenreiz bei unseren Versuchspersonen nur gering war oder völlig fehlte. Nach Absaugen des Nüchternsaftes wurde das HLH. subcutan gegeben und weiter in Abständen von 6 Min. der Magensaft abgesogen. Wir fanden zunächst eine lebhafte Steigerung der Saftmenge bis auf 100 ccm in einer 6 Min.-Periode. Die größten Saftmengen fanden wir in den ersten beiden Proben nach der Injektion, also zur gleichen Zeit, in der die Bauchschmerzen am stärksten spürbar waren. 30—40 Min. nach der Injektion fand sich regelmäßig eine zweite Sekretionswelle (vgl. Abb. 3).

Die Steigerung der Saftmenge war regelmäßig von einem lebhaften Anstieg der Säurewerte begleitet. Auch die Titration der Acidität ergab

regelmäßig eine zweiphasige Kurve, wobei freilich der Wiederanstieg der Säurewerte nicht immer dem Ansteigen der Saftmenge unbedingt parallel verlief. Bei einer Versuchsperson, die ohne sonstige Krankheitszeichen eine histaminrefraktäre Achylie aufwies, fand sich lediglich eine erhöhte Saftproduktion, wobei die niederen Säurewerte unbeeinflußt verharrten. Die Frage, ob die Wirkung des HLH. auf die Magensekretion mit der Wirkung auf die Motilität eng verknüpft ist, kann hier nicht entschieden werden. Es dürfte sich hier um koordinierte Erscheinungen

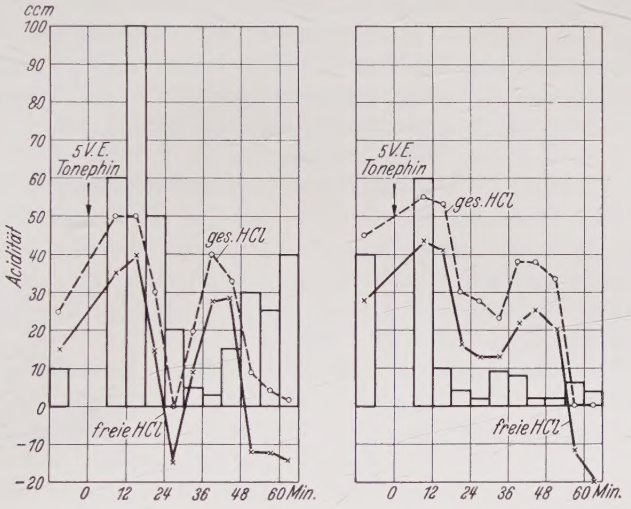


Abb. 3.

handeln. Auf die Einzelheiten der Motilitätsstörung des Magen-Darmkanals durch das HLH. werden wir mit einer weiteren Mitteilung zurückkommen.

Bei der großen Bedeutung des HLH. für die *Harnausscheidung*, wie sie durch die neuen Untersuchungen durch *Verney* und *Marx* wahrscheinlich geworden ist, haben wir unser besonderes Augenmerk auf die Harnbefunde gerichtet. Für die Beurteilung der Ergebnisse ist es wichtig, daß die Versuchspersonen nicht zu Bett lagen, sondern vor Beginn des Versuches sich 1—2 Stunden körperlich bewegt hatten, wobei es sich freilich zumeist nur um den Weg zur Klinik oder innerhalb der Klinik vom Schlafzimmer zum Laboratorium handelte. Zur Vermeidung gröberer Störungen haben wir an den Versuchstagen, an denen wir die Diurese beobachten wollten, nur die fortlaufenden Blutuntersuchungen ausgeführt, während die Bestimmungen des Grundumsatzes und des Magensaftes an anderen Versuchstagen durchgeführt wurden.

Die Versuchspersonen ließen in der Frühe, gleich nach dem Aufstehen Harn und vor der Injektion ein zweites Mal, den wir als

Nüchternharn verwerteten. 60—90 Min. nach der Injektion wurde der Harn erneut untersucht. Es kam in keinem Versuch zur gesteigerten Harnausscheidung. Die Frage, ob es beim gesunden Menschen nach Zufuhr von HLH. zur Diurese kommen kann, muß heute verneint werden. Die gegenteiligen Angaben der älteren Literatur sind durch die Unreinheit und Unzuverlässigkeit der älteren Hormonpräparate und Fehler der Versuchsanordnung bedingt. Wir können mit Entschiedenheit sagen, daß reine Hinterlappenextrakte beim gesunden Menschen und beim Warmblüter überhaupt niemals eine Diurese bewirken. Als die spezifische Wirkung des HLH. müssen wir vielmehr die *Hemmung* der Harnausscheidung bezeichnen. Bei unserer Versuchsanordnung konnte diese Wirkung nicht studiert werden, weil die Versuche ausschließlich am nüchternen Menschen stattfanden und keinerlei Flüssigkeit gegeben wurde. Es ist für die Wirkung des HLH. weitgehend charakteristisch, daß es an der ruhenden Niere keinen wesentlichen Effekt erkennen läßt. Denn wir nehmen an, daß die physiologische Diuresehemmung der nichtharnausscheidenden Nieren durch eine optimale Konzentration von HLH. im Blute gewährleistet ist. Die regulatorische Funktion des Hormons kann deshalb nur an der tätigen, der diuretischen Niere beobachtet und studiert werden.

Trotzdem scheint ein Blick auf die *Stickstoff-* und *Kochsalzkonzentration* des Harnes von Interesse. Bei sehr hohen Ausgangswerten fand sich nicht selten ein Absinken der Werte, so von 3,9% Stickstoff im Nüchternharn auf 1,9 g-%. Ungefähr 40 Min. später war die Konzentration auf 2,5 g-% angestiegen. Ähnlich beobachteten wir auch bei ungewöhnlich hohen Chloridkonzentrationen des Nüchternharnes, bei Werten von 2,0 g-% hier und da eine geringe Senkung der Werte. In der großen Mehrzahl der Versuche kam es jedoch zu einer deutlichen Steigerung der Konzentration, die stets in den Kochsalzwerten stärker ausgeprägt war als in den Stickstoffwerten. Die Steigerung der Konzentration war um so lebhafter, je niedriger die Ausgangswerte vor der Injektion waren. So stiegen sie einmal bei einem Ausgangswert von 0,3 g-% auf 0,9 g-%, während sie bei einer mittleren Höhe um 1,0 g-% meist unverändert verharrten. Um welche Art von Abläufen es sich bei diesen Erscheinungen handelt, läßt sich bei unserer groben Versuchsanordnung, die vorwiegend die anderen Wirkungen des Hormons zum Gegenstand hatte, nicht sagen. Zur Klärung dieser Fragen müssen die Bedingungen bei der Einstellung des Wasserhaushaltes sehr viel strenger sein als es in unseren Versuchen möglich war.

Bedeutungsvoll erscheint uns schließlich, daß wir in den Harnsedimenten *regelmäßig* nach der Injektion einzelne *Erythrocyten* und *granulierte Zylinder* nachweisen konnten. Bei einem Kollegen waren diese Erscheinungen besonders ausgeprägt. Die Vorgeschichte ergab, daß er 2 Jahre vorher eine akute, postanginöse Nephritis durchgemacht

hatte, die damals unkompliziert verlaufen und nach 3 Wochen völlig ausgeheilt war. Ds er zur Zeit der jetzigen Versuche wieder an einem Infekt litt, war die Möglichkeit nicht sicher auszuschließen, daß es hier zu einem Spontanrezidiv gekommen ist. Die Erythrocytenausscheidung überdauerte hier den Versuch um mehrere Wochen. Der Blutdruck war dabei unbeeinflußt. Bei den anderen Versuchspersonen jedoch bestand keinerlei Anhalt für einen Nierenschaden, auch waren die Sedimente vor dem Versuch stets völlig frei von krankhaften Formelementen. Die pathologischen Sedimentbefunde haben wir sowohl nach 5 als auch nach 15 V.E. regelmäßig erheben können.

Es kann hiernach keinem Zweifel unterliegen, daß das HLH. an der Niere des gesunden Menschen zur vorübergehenden Ausscheidung von Blut und Zylindern führen, daß es also einen echten Nierenschaden bewirken kann. Diese Annahme findet ihre Stütze in einer Reihe von klinischen Beobachtungen, über die *Marx* kürzlich zusammenfassend berichtet hat.

Literatur.

Haferkorn u. *Lendle:* Arch. f. exper. Path. **172**, H. 5/6, 501 (1933). — *Hofbauer, J.:* Amer. J. Obstetr. **1929**, Nr 6. — *Marx, H.:* Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Berlin: Julius Springer 1935. — Klin. Wschr. **1935 I.** — *Schretzenmayr:* Arch. f. exper. Path. **176**, H. 2/3, 160 (1934). — *Schroeder:* Klin. Wschr. **1933 II**, 1766.

Verfasser wurde am 11. Oktober 1909 als Sohn des Arztes Dr. Theodor Hottmann in Berlin geboren, bestand nach Besuch der Oberrealschule in Wickersdorf-Thüringen am 28. Februar 1929 die Reifeprüfung und studierte anschließend Medizin an den Universitäten Berlin, Rostock und München. In Berlin bestand er am 22. Februar 1935 die ärztliche Prüfung und war vom 1. April 1935 bis zum 1. April 1936 als Medizinalpraktikant an der I. Medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin, tätig. Die Approbation als Arzt erhielt er am 1. April 1936. Zur Zeit hat Verfasser eine Assistentenstelle an der äußeren Abteilung des Elisabethenstiftes in Darmstadt inne.

Zu aufrichtigem Dank bin ich meinen verehrten Lehrern, Prof. Dr. Siebeck und Priv. Doz. Dr. Marx für die Zuweisung des Themas, für die mannigfache Anregung im Kolleg und bei der täglichen Arbeit verpflichtet.